

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR RÖNTGENDIAGNOSTIK
DIREKTOR: PROF. DR. CHRISTIAN STROSZCZYNSKI
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**BEURTEILUNG DES KRANKHEITSVERHALTENS
VON MORBUS CROHN IN DER MR-ENTEROGRAPHIE**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Gabriela Schill

2012

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Andreas G. Schreyer
2. Berichterstatter:	PD Dr. Sven Lang
Tag der mündlichen Prüfung:	12. Oktober 2012

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Literaturverzeichnis	17
3. Publikation	20
4. Lebenslauf	45
5. Danksagung	47

1. Zusammenfassung

1. 1. Einleitung und Zielsetzung

Der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa stellen die beiden Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung dar. Gelingt keine exakte Differenzierung zwischen diesen beiden Entitäten, so spricht man von Colitis indeterminata. Die weltweite Inzidenzrate des Morbus Crohn beträgt 0.1-16/100 000 Einwohner, wobei die höchste Inzidenz in Nord - und Westeuropa beschrieben wird (1). Die an Morbus Crohn erkrankten Patienten zeigen ein sehr breites und variables Spektrum an Krankheitsmanifestationen und Symptomen. Aufgrund dieser ausgeprägten Heterogenität ist es sowohl für die klinische als auch für die wissenschaftliche Arbeit von großer Bedeutung, auf eine klar strukturierte und einfach anzuwendende Klassifikation zurückgreifen zu können. Im Rahmen des World Congress of Gastroenterology 1998 in Wien wurde deshalb von einer internationalen Arbeitsgruppe die sogenannte Vienna-Klassifikation eingeführt. Sie basiert auf drei Hauptkategorien, dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, der Krankheitslokalisation innerhalb des Gastrointestinaltraktes und dem Krankheitsverhalten (2). Die Vienna-Klassifikation von 1998 wurde 2005 auf dem World Congress of Gastroenterology in Montreal überarbeitet. Die wesentlichen Unterschiede der Montreal-Klassifikation liegen in der Einführung einer Altersgruppe von 16 Jahren und jünger zum Zeitpunkt der Diagnose, in der Möglichkeit, eine Krankheitslokalisation im oberen Gastrointestinaltrakt bei dem Vorhandensein weiterer Lokalisationen als Modifikator zu den anderen Gruppen zu gebrauchen, sowie der Ausgliederung perianaler Fisteln und Abszesse aus der Gruppe des penetrierenden Krankheitsverhaltens und ebenfalls Gebrauch einer penetrierenden perianalen Erkrankung als

Modifikator . Was die perianale Krankheitsmanifestation betrifft, so hatte sich gezeigt, dass penetrierendes Krankheitsverhalten des Morbus Crohn in Form von Fisteln und Abszessen in perianaler Lokalisation prognostisch anders zu bewerten ist als in intraabdomineller Lokalisation und daher als von der Kategorie des penetrierenden Krankheitsverhaltens als unabhängig zu betrachten ist (3,4). Bezüglich der drei Hauptkategorien der Vienna- und Montreal-Klassifikation ist für den Radiologen die korrekte Beurteilung des Krankheitsverhaltens in der bildgebenden Diagnostik von besonderer Bedeutung, da er damit maßgeblich zur weiteren Therapieplanung und Therapieoptimierung beiträgt.

Das Krankheitsverhalten wird unterteilt in die Gruppen B1 'nicht-strikturierend, nicht-penetrierend' (non-stricturing, non-penetrating), B2 'strikturierend' (stricturing) und B3 'penetrierend' (penetrating). Patienten, die der Gruppe B1 zugeordnet sind, also lediglich entzündliche Veränderungen aufweisen, können zumeist nach einem konservativen Therapieschema behandelt werden. Leiden Patienten an einer strikturierenden oder penetrierenden Form des Morbus Crohn, benötigen sie letztendlich fast immer eine invasive, zumeist operative Therapie. Strikturen können nur zum Teil auch endoskopisch angegangen werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine frühzeitige operative Therapie bei penetrierendem Krankheitsverhalten das Outcome erheblich verbessert (5).

Die Magnetresonanz-Enterographie (MRE) mit spezieller Distension des Dünndarms und des Colon gewinnt in der Diagnostik bei Patienten mit Morbus Crohn zunehmend an Bedeutung (6-9). Sowohl nationale als auch internationale Richtlinien empfehlen MR-basierte Bildgebung als Methode der Wahl zur Beurteilung des Krankheitsverhaltens und der Lokalisation des Morbus Crohn (12,13). Der große Vorteil der MRT gegenüber der CT und den

Durchleuchtungsuntersuchungen ist, dass keine ionisierende Strahlung zur Anwendung kommt, was insbesondere im Hinblick auf das junge Patientenkollektiv des Morbus Crohn einen wichtigen Aspekt darstellt. Im Gegensatz zur MRE können bei Durchleuchtungsuntersuchungen zudem extraluminale Komplikationen nicht diagnostiziert werden. Bei einer hochauflösenden Ultraschalluntersuchung kann es manchmal schwierig sein, aufgrund bestimmter Voraussetzungen (wie zum Beispiel hoher Body Mass Index, Darmgasüberlagerung) oder anatomischer Gegebenheiten, den Darm in seiner Gesamtheit zu beurteilen (10,11).

Chiorean et al. untersuchten bereits 2007 in einer Arbeit die Genauigkeit der Dünndarmdiagnostik bei 44 Patienten mittels Computertomographie mit einer korrekten Einstufung des Krankheitsverhaltens bei 76.6% der Fälle mit einer nicht-strikturierenden, nicht- penetrierenden (B1) und bei 78.7% mit einer strikturierenden (B2) Form des Morbus Crohn (14).

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, wie gut die Beurteilung des Krankheitsverhaltens anhand der MRE durch den Radiologen und anhand des intraoperativen Befundes durch den Chirurgen korreliert. Dabei galt unser besonderes Interesse der Diagnose von Korrelaten eines penetrierenden Krankheitsverhaltens (B3) in Form von Abszessen, Fisteln und Konglomerattumoren und eines strikturierenden Krankheitsverhaltens (B2) in Form von Stenosen, da diese, wie bereits erwähnt, überwiegend einer invasiven/operativen Therapie zugeführt werden müssen und von einer frühzeitigen Entscheidung hierfür profitieren können (5).

1.2. Material und Methoden

Patienten

Zwischen Januar 2005 und September 2009 wurde bei insgesamt 174 Patienten mit endoskopisch, histologisch und radiologisch gesichertem Morbus Crohn eine Operation durchgeführt. Die Daten wurden von chirurgischer Seite prospektiv erhoben, von radiologischer Seite erfolgte eine retrospektive Auswertung. Eingeschlossen wurden Patienten, die eine MRE an unserem Institut für Röntgenndiagnostik erhielten und bei denen in einem Zeitintervall von maximal 28 Tagen (Mittelwert 8.3 Tage; Median 6.5 Tage; Range 1-26 Tage;) die Operation durchgeführt wurde, um die Gefahr relevanter Änderungen bezüglich Morphologie und Pathologie bzw. Aktivität der Erkrankung möglichst gering zu halten. Diese Kriterien wurden von 76 Patienten erfüllt. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 16.0 und 76.1 Jahren (Mittelwert 35.6 Jahre; Median 31.5 Jahre;). Es wurden 40 männliche Patienten (52.6%) und 36 weiblichen Patienten (47.4 %) analysiert.

Patientenvorbereitung und MR-Untersuchungsprotokoll

Um eine optimale Füllung und Distension des Dünndarms zu erreichen, sollten die Patienten gemäß des Untersuchungsprotokolls unseres Institutes 1.5 bis 2 Liter einer hyperosmolaren Wasser-Mannitol-Lösung über einen Zeitraum von 45 Minuten vor der Untersuchung trinken. Vor Beginn der Untersuchung wurde zusätzlich eine angestrebte Menge von 1 Liter NaCl rektal appliziert, wobei das verabreichte Volumen, etwa bei Auftreten abdomineller Schmerzen, individuell

angepasst wurde. Zur Reduktion der Darmperistaltik erfolgte eine intravenöse Applikation von 40 mg Butylscopolaminiumbromid (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland), sofern keine Kontraindikationen vorlagen.

Alle Untersuchungen erfolgten an einem Hochfeld (1.5 Tesla) Magnetresonanztomographen (Magnetom Avanto, Magnetom Sonata oder Magnetom Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Der Patient wurde in head first / supine Position auf dem MRT-Tisch gelagert und eine 6-Kanal Body-Array-Spule des Herstellers angebracht. Unser Untersuchungsprotokoll beinhaltete folgende Sequenzen: T1/T2 true FISP (**f**ast **i**magi**n**g with **s**teady-state **p**recession) in der Coronalebene, T1 FLASH (**f**ast **l**ow-**a**ngle **s**hot) und T2 HASTE (**h**alf fourier-**a**cquired **s**ingle shot **t**urbo spin-**e**cho) in der Transversalebene vor i.v.-Kontrastmittelapplikation, nach i.v.-Kontrastmittelapplikation 3D-T1 VIBE (**v**olume **i**nterpolated **b**reathhold **e**xamination) mit Fettsättigung in der Transversal- und Coronalebene und 2D-T1 FLASH mit Fettsättigung in der Transversal- und Coronalebene. Bei bekannten Fisteln oder explizitem Verdacht auf Fisteln wurde das Programm durch folgende Sequenzen über den Beckenbereich ergänzt: 3D-T2 SPACE (**s**ampling **p**erfection with **a**pplication optimized **c**ontrasts using different flip-angle **e**volution) mit Fettsättigung in der Coronalebene, T1 SE (**s**pin-**e**cho) in der Transversalebene (dünnschichtig) vor i.v.-Kontrastmittelapplikation und T1 SE nach i.v.-Kontrastmittelapplikation mit Fettsättigung in der Transversalebene (dünnschichtig). Bei der Anwendung dieser zusätzlichen Sequenzen verlängerte sich die Untersuchungsdauer der MR-Enterographie von durchschnittlich 30 Minuten um weitere 10-15 Minuten. Mit Ausnahme der T2 HASTE wurden alle Sequenzen in Atemanhaltetechnik durchgeführt. Die intravenöse Kontrastmittelapplikation erfolgte gewichtsadaptiert (0.2 ml pro kg Körpergewicht bei Gadopentetat-Dimeglumin und 0.1 ml pro kg Körpergewicht

bei Gadotensäure und Gadobutrol) und mit einer Flussrate von 3 ml pro Sekunde.

Auswertung der MRE

Die Auswertung der MR-Enterographien erfolgte durch einen auf dem Gebiet der gastrointestinalen und abdominellen Radiologie tätigen und auf die Bildgebung des Dünndarms im MRT spezialisierten Oberarzt (12 Jahre Berufserfahrung) und durch eine Weiterbildungsassistentin (5 Jahre Berufserfahrung) im Konsens. Die Bildanalyse fand an einem Arbeitsplatz des Bilddatenarchivierungs- und Kommunikationssystems (SIENET, Magic View 1000, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) statt.

Allgemeine Patientenmerkmale wie Geschlecht, Alter, Datum der MR-Enterographie und der darauffolgenden Operation wurden dokumentiert. Die Untersuchungen wurden retrospektiv hinsichtlich folgender Merkmale analysiert: Ödem der Darmwand, Target-Zeichen, vermehrte und/oder vergrößerte regionale Lymphknoten und Comb-Zeichen als allgemeine, unspezifische Entzündungszeichen. Abszesse, Fisteln und Konglomerattumore als Zeichen der penetrierenden Erkrankung, Stenosen als Ausdruck eines strikturierenden Krankheitsverhaltens. Als Zeichen des Ödems galt eine vermehrte Intensität der Darmwand in T2-gewichteten Sequenzen in Relation zur Signalintensität des Musculus psoas. Eine geschichtete Kontrastmittelanreicherung, wobei sowohl die Mucosa als auch die Serosa der Darmwand Kontrastmittel anreichern und eine zentrale Schicht mit in Relation dazu geringerer Kontrastmittelanreicherung zu erkennen ist, entsprach einem positiven Target-Zeichen. Die regionalen Lymphknoten wurden bei einem Durchmesser von ≥ 10 mm in der kurzen Achse und bei einer Gruppierung von

mehr als drei als vergrößert beziehungsweise vermehrt erachtet. Das Vorliegen eines Comb-Zeichens wurde an vermehrten und erweiterten Vasa recta festgemacht, die auf eine mesenteriale Hyperämie zurückzuführen sind. Eine konstante Lumeneinengung mit Zeichen der Obstruktion im Sinne einer prästenotischen Dilatation wurde als Stenose gewertet. In Anlehnung an die Vienna - und Montreal-Klassifikation wurde bei Vorhandensein allgemeiner Entzündungszeichen und Fehlen von Merkmalen der penetrierenden oder strikturierenden Erkrankung das Verhalten als B1 (nicht-strikturierend, nicht-penetrierend) eingestuft, bei Vorliegen einer Stenose und Fehlen von Zeichen der penetrierenden Erkrankung als B2 (strikturierend) und bei Vorhandensein eines Abszesses, einer Fistel, eines Konglomerattumors oder jeglicher Kombination dieser Merkmale als B3 (penetrierend), unabhängig von einer möglicherweise zusätzlich vorliegenden Stenose.

In der auf die MR-Enterographie folgenden Operation wurde das Krankheitsverhalten durch einen auf dem Gebiet der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erfahrenen Abdominalchirurgen anhand des intraoperativen Befundes beurteilt und analog der radiologischen Kriterien ebenfalls der Gruppe B1, B2 oder B3 zugeordnet.

Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden kommerziell verfügbare Statistikprogramme benutzt (SPSS für Windows Version 15.0; Chicago, IL, USA und MedCalc für Windows Version 11.6.1, Mariakerke, Belgien).

Zur Bewertung des Ausmaßes der Übereinstimmung der radiologischen und chirurgischen Klassifikation des Krankheitsverhaltens wurden der Kappa-

Koeffizient κ und der Konkordanz-Korrelationskoeffizient p_c nach Lin berechnet. Definitionsgemäß wird die Übereinstimmung als schlecht bei κ -Werten < 0.20 , als 'gering' bei $0.21 < \kappa < 0.40$, als 'mäßig' bei $0.41 < \kappa < 0.60$, als 'gut' bei $0.61 < \kappa < 0.80$ und als 'sehr gut' bei κ -Werten > 0.80 bezeichnet. Bezüglich des Konkordanz-Korrelationskoeffizienten nach Lin gilt das Ausmaß der Übereinstimmung bei p_c -Werten < 0.90 als 'schlecht', bei p_c -Werten zwischen 0.90 und 0.95 als 'mäßig', bei p_c -Werten zwischen 0.95 und 0.99 als 'substanziell' und bei p_c -Werten > 0.99 als 'beinahe perfekt'. Die Einteilung der Patienten in die Untergruppen B1, B2 und B3 durch den Radiologen und den Chirurgen betreffend kann nur eine näherungsweise Signifikanz angegeben werden, da es sich dabei um unterschiedliche Formen des Krankheitsverhaltens handelt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p > 0.05$ wird die Aussage als 'nicht signifikant', bei $p \leq 0.05$ als 'signifikant', bei $p \leq 0.01$ als 'hoch signifikant' und bei $p \leq 0.001$ als 'höchst signifikant' erachtet.

Für die Merkmale Abszess, Fistel, Konglomerattumor und Stenose, die zu einer Zuordnung zu B2 und B3 führen, welche in den meisten Fällen eine Operationsindikation darstellen, wurden Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver und negativ prädiktiver Wert (PPV, NPV) berechnet. Zur Überprüfung des Ausmaßes der Übereinstimmung des radiologischen Befundes und dem, was der Chirurg intraoperativ vorfand, wurde wiederum der Kappa-Koeffizient κ berechnet.

1.3. Ergebnisse

Beurteilung des Krankheitsverhaltens

Im betrachteten Zeitraum erfüllten 76 Patienten die Einschlusskriterien. Das Krankheitsverhalten wurde von radiologischer Seite anhand der Befunden in der MRE in 6.6% der Fälle als B1 (n=5), in 21.0% als B2 (n=16) und in 72.4% als B3 (n=55) eingestuft. Anhand der Operation wurde das Krankheitsverhalten aus Sicht des Chirurgen in 5.3% der Fälle der als B1 (n=4), in 21.0% als B2 (n=16) und in 73.7% als B3 (n=56) eingestuft. Bei den Patienten, die trotz eines nicht-strikurierenden, nicht-penetrierenden Krankheitsverhaltens operiert wurden, lag in zwei Fällen eine therapierefraktäre Colitis, in einem Fall ein toxisches Megacolon und in einem Fall eine insuffiziente Besserung der Symptome unter kontinuierlicher Steroideinnahme vor. Insgesamt kam es bei 97.4% der Patienten (n=74) zu einem übereinstimmenden Ergebnis. Der κ – Wert betrug 0.937, entsprechend einer sehr guten Übereinstimmung. Das Ergebnis war höchst signifikant ($p=0.000$, näherungsweise Signifikanz). Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient ρ_c nach Lin ergab einen Wert von 0.9612 (95% - Konfidenzintervall [0.9400;0.9750]), ebenfalls einer substantiellen Übereinstimmung zwischen radiologischer und chirurgischer Beurteilung entsprechend. In den beiden Fällen, bei denen es nicht zu einem übereinstimmenden Ergebnis kam, erfolgte zum einen eine radiologische Klassifikation als B1, jedoch eine chirurgischen Klassifikation als B2, zum anderen eine radiologische Klassifikation als B2 versus einer chirurgischen Klassifikation als B3. Somit wurde im ersten Fall aus Sicht der befundenden Radiologen eine Operationsindikation nicht korrekt erkannt. Die intraoperativ diagnostizierte Stenose wurde in der MRE nicht als solche gewertet, da keine

Zeichen der Obstruktion im Sinne einer prästenotischen Dilatation vorlagen. Die Diagnose einer funktionellen Stenose ohne relevante Darmwandverdickung und prästenotische Dilatation stellt in der MRE ein Problem dar, da im Standardprotokoll keine dynamischen Sequenzen enthalten sind (10,16). Im zweiten Fall stellten beide Einstufungen prinzipiell eine Operationsindikation dar.

Beurteilung einzelner Merkmale

Die Merkmale Striktur, Fistel, Abszess und Konglomerattumor, also diejenigen, deren Vorliegen zu einer Zuordnung zu B2 und B3 führen, wurden einzeln ausgewertet. Ihre korrekte Diagnose in der MRE wurde als besonders wichtig erachtet, da sie, wie bereits erwähnt, meist eine invasive/operative Therapie nach sich ziehen. Unter Betrachtung des intraoperativen Befundes als Referenzstandard wurden Sensitivität, Spezifität, statistische Signifikanz, Positiv Prädiktiver Wert (PPV) und Negativ Prädiktiver Wert (NPV) berechnet (unter der Annahme eines 95%igen Konfidenzintervalls). In der MRE zeigte die Diagnose einer Striktur die höchste Sensitivität, 96.2% (95% CI: 80.36-99.90%), die Diagnose eines Konglomerattumors die geringste Sensitivität, 81.3% (95% CI: 67.37-91.05%). Die höchste Spezifität wurde für die Diagnose einer Fistel errechnet, 94.6% (95% CI: 81.81–99.34%), mit einer zugleich hohen Sensitivität, 94.9% (95% CI: 82.68-99.37%). Für die Diagnose eines Abszesses in der MRE wurde der niedrigste PPV kalkuliert, 68.2% (95% CI: 45.13-86.14%), bei einer Spezifität von 88.3% (95% CI: 77.43-95.18%) und einer Sensitivität von 93.8% (95% CI: 69.77-99.84%). Der niedrigste NPV ergab sich für die Diagnose eines Konglomerattumors bei einer Spezifität von 93.1% (95% CI: 77.23-99.15%) und einer Sensitivität von 81.2% (95% CI: 67.37-91.05%).

Auch das Maß der Übereinstimmung zwischen radiologischer und chirurgischer Beurteilung wurde für diese Merkmale einzeln berechnet. Die höchste Übereinstimmung wurde bei der Diagnose von Fisteln ($\kappa = 0.895$) und Stenosen ($\kappa = 0.804$) erreicht, die niedrigste Übereinstimmung für Konglomerattumore ($\kappa = 0.707$). Alle Ergebnisse waren höchst signifikant.

1.4. Diskussion und Schlussfolgerung

Die MRT bietet eine exzellente Weichteilauflösung ohne Anwendung ionisierende Strahlung, was insbesondere angesichts des jungen Patientenkollektivs bei Morbus Crohn einen wichtigen Aspekt darstellt. Die MRT kann als Enteroklysma, wobei das orale Kontrastmittel über eine gastroduodenale Sonde appliziert wird, oder als weniger invasive, für die Patienten angenehmere MR-Enterographie durchgeführt werden.

In mehreren Studien wurde bereits versucht, bildmorphologische Kriterien zu finden, die eine Unterscheidung zwischen Fibrose und Entzündung bei Morbus Crohn ermöglichen (15-19). Punwani et al. veröffentlichten eine interessante Arbeit, in der sie bei 18 Patienten zusätzlich zu einer präoperativen MRE postoperativ das Resektat im MRT untersuchten und den radiologischen Befund mit histologischen Entzündungs- und Fibrosescores verglichen (20). Es ergab sich eine positive Korrelation des Entzündungsscores mit einer Signalerhöhung in T2 und dem Ausmaß der Darmwandverdickung. Das Vorhandensein eines Target-Zeichens korrelierte ebenfalls mit einer ausgeprägten Entzündung, ist jedoch auch in bis zu 75% bei Fibrose zu finden.

Chiorean et al. veröffentlichten 2007 eine Arbeit, in der 44 Patienten mit Morbus Crohn eingeschlossen wurden, bei denen zur präoperativen Diagnostik ein CT-Enteroklysma durchgeführt wurde (14).

Der CT- Befund stimmte zu 76.6% bei Entzündung und zu 78.7% bei Fibrose mit der Pathologie überein. Diese Studie bezog sich dabei jedoch nicht auf die Vienna- bzw. Montreal-Klassifikation und deren Einteilung des Krankheitsverhaltens in die Gruppen B1, B2 und B3. Es ergab sich eine Sensitivität von 77.8% und eine Spezifität von 86.6% für die Diagnose einer Fistel. Unsere Ergebnisse im MRT zeigten dafür eine Sensitivität von 94.9% und eine Spezifität von 94.6%. Bezüglich der Diagnose eines Abszesses ergaben sich im CT eine Sensitivität von 85.7% und eine Spezifität von 87.5%, was annähernd mit unseren Ergebnissen im MRT mit einer Sensitivität von 93.8% und einer Spezifität von 88.3% übereinstimmt.

Im Gegensatz zu den beiden oben genannten Studien war das Ziel unserer Arbeit die Beurteilung des Krankheitsverhaltens in Anlehnung an die Vienna - und Montreal-Klassifikation. Denn die präzise Einstufung des Krankheitsverhaltens kann dabei helfen, eine unnötige Verzögerung interventioneller Maßnahmen durch eine prolongierte konservative Therapie zu vermeiden und somit die postoperative Morbidität durch eine frühzeitige Operation zu senken (5). Wir konnten eine hervorragende Übereinstimmung in der Zuordnung des Krankheitsverhaltens zu den unterschiedlichen Formen B1, B2 und B3 zeigen, die in 74 von 76 Fällen (97.4%) identisch war. In allen Fällen, bei denen von radiologischer Seite in der MRE penetrierendes Krankheitsverhalten diagnostiziert wurde, konnte dieses intraoperativ bestätigt werden. In einem der nicht korrekt beurteilten Fälle wurde eine Stenose nicht diagnostiziert, wobei auch retrospektiv keine Zeichen einer Obstruktion im Sinne einer prästenotischen Dilatation vorlagen. Das Erkennen einer

funktionellen Stenose ohne relevante Darmwandverdickung stellt ein Problem für die reguläre MRE dar, da hier keine dynamischen Sequenzen durchgeführt werden (10,21). Im zweiten nicht übereinstimmend ausgewerteten Fall diagnostizierten wir eine Stenose, also B2, während für den Chirurgen ein Konglomerattumor, also B3, vorlag. Auch hier konnte bei der nochmaligen Durchsicht der Untersuchung kein bildmorphologisches Korrelat eines Konglomerattumors gesehen werden.

Die Sensitivität der MRE für Fisteln (94.9%), Abszesse (93.8%) und Strikturen (96.2%) spricht für ihren bevorzugten Einsatz zur Diagnostik der Komplikationen des Morbus Crohn. Der vergleichsweise niedrige PPV (68.2%) für Abszesse bei einer Spezifität von 88.3% stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (14). Oft werden die Patienten vor der Operation antibiotisch anbehandelt, wodurch sich die Abszesse im Zeitraum zwischen MRE und Operation zum Teil auch schon wieder zurückgebildet haben, was eine mögliche Erklärung für den niedrigen PPV darstellt.

Eine der Limitationen unserer Studie ist die retrospektive Auswertung der Untersuchungen. Patienten, die an einem tertiären Versorgungszentrum operiert werden, spiegeln sicherlich auch nicht den durchschnittlichen Morbus Crohn-Patienten wider. Dadurch lässt sich auch das Vorherrschen der Fälle mit strikturierendem und penetrierendem Krankheitsverhalten in unserem Kollektiv erklären, die nicht der Verteilung im Gesamtkollektiv entspricht. Jedoch lassen sich Konglomerattumore, Fisteln und Abszesse abgesehen von wenigen Ausnahmen nur intraoperativ sicher bestätigen. Somit erschien das Design der Studie zur Evaluation der Genauigkeit der MRT sinnvoll. Unsere Arbeit ist unseres Wissens nach ausgiebiger Literaturrecherche die erste Studie zur Beurteilung des klinischen Nutzens der MRE bezüglich der

Einstufung des Krankheitsverhaltens des Morbus Crohn im Vergleich zum intraoperativen Befund.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die MRE eine exzellente und vielversprechende Modalität zur Evaluation des Krankheitsverhaltens des Morbus Crohn nach der Vienna- und Montreal-Klassifikation darstellt und somit zu einer frühzeitigen Entscheidung zu einem adäquaten Therapieansatz beitragen kann.

4. Literaturverzeichnis

1. Lakatos, P., Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? *World J Gastroenterol*, 2006. 12(38): p. 6102-6108.
2. Gasche C, Schölmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases* 2000;6:8-15.
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 Suppl A:5-36.
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
5. Ilesalnieks I, Kilger A, Glass H, Obermeier F, Agha A, Schlitt HJ. Perforating Crohn's ileitis: delay of surgery is associated with inferior postoperative outcome. *Inflammatory bowel diseases* 2010;16:2125-30.
6. Friedrich C, Fajfar A, Pawlik M, et al. Magnetic resonance enterography with and without biphasic contrast agent enema compared to conventional ileocolonoscopy in patients with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012.
7. Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S, Rogler G, Herfarth H. Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD). *Inflammatory bowel diseases* 2004;10:45-54.
8. Schreyer AG, Golder S, Scheibl K, et al. Dark lumen magnetic resonance enteroclysis in combination with MRI colonography for whole bowel assessment in patients with Crohn's disease: first clinical experience. *Inflammatory bowel diseases* 2005;11:388-94.
9. Schreyer AG, Scheibl K, Heiss P, Feuerbach S, Seitz J, Herfarth H. MR colonography in inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging* 2006;31:302-7.

10. Schreyer AG, Menzel C, Friedrich C, et al. Comparison of high-resolution ultrasound and MR-enterography in patients with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2011;17:1018-25.
11. Girlich C, Ott C, Strauch U, et al. Clinical feature and bowel ultrasound in Crohn's disease - does additional information from magnetic resonance imaging affect therapeutic approach and when does extended diagnostic investigation make sense? *Digestion* 2011;83:18-23.
12. Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2008;46:1094-146.
13. Schreyer AG, Ludwig D, Koletzko S, et al. Updated German S3-guideline regarding the diagnosis of Crohn's disease--implementation of radiological modalities. *Rofo* 2010;182:116-21
14. Chiorean MV, Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A, Johnson CS. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2007;102:2541-50.
15. Lenze F, Wessling J, Bremer J, et al. Detection and differentiation of inflammatory versus fibromatous Crohn's disease strictures: Prospective comparison of (18) F-FDG-PET/CT, MR-enteroclysis, and transabdominal ultrasound versus endoscopic/histologic evaluation. *Inflammatory bowel diseases* 2012.
16. Onali S, Calabrese E, Pallone F. Measuring disease activity in Crohn's disease. *Abdom Imaging* 2012
17. Vilela EG, Torres HO, Martins FP, Ferrari Mde L, Andrade MM, Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:872-81.
18. Oto A, Kayhan A, Williams JT, et al. Active Crohn's disease in the small bowel: evaluation by diffusion weighted imaging and quantitative dynamic contrast enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:615-24.

19. Steward MJ, Punwani S, Proctor I, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: Derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *European journal of radiology* 2011. 29.
20. Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A, et al. Mural inflammation in Crohn disease: location-matched histologic validation of MR imaging features. *Radiology* 2009;252:712-20. 31.
21. Schmidt T, Reinshagen M, Brambs HJ, et al. Comparison of conventional enteroclysis, intestinal ultrasound and MRI-enteroclysis for determining changes in the small intestine and complications in patients with Crohn's disease. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2003;41:641-8.

3. Publikation

Assessment of disease behavior in Crohn's disease patients by MR-enterography.

G. Schill, MD, I. Iesalnieks, MD, M. Haimerl, MD, R. Müller-Wille, MD, L.M. Dendl, MD, P. Wiggermann, MD, S. Schleder, MD, J. Rennert, MD, C. Ott, MD, A. Agha, MD, C. Stroszcynski, MD, A.G. Schreyer, MD, MBA

Assessment of disease behavior in Crohn's disease patients by MR- enterography

G. Schill, MD¹, I. Iesalnieks, MD², M. Haimerl, MD¹, R. Müller-Wille, MD¹, L.M. Dendl, MD¹, P. Wiggermann, MD¹, S. Schleder, MD¹, J. Rennert, MD¹, C. Ott, MD³, A. Agha⁴, MD, C. Stroszcynski, MD¹, A.G. Schreyer, MD, MBA¹

1 Department of Radiology, University Medical Center Regensburg, Germany

2 Department of Surgery, Marienhospital, Gelsenkirchen, Germany

3 Department of Internal Medicine I, University Medical Center Regensburg, Germany

4 Department of Surgery, University Medical Center Regensburg, Germany

Address all correspondence to:

Andreas G. Schreyer, MD, MBA

Associate Professor of Radiology

Department of Radiology

University Medical Center Regensburg

Franz-Josef-Strauss-Allee 11

93051 Regensburg, Germany

Abstract

Background

MRI of the bowel is an increasingly used modality to evaluate patients with Crohn's disease (CD). The Montreal classification of the disease behavior is considered an excellent prognostic and therapeutic parameter for these patients. In our study we correlate the behavior assessment performed by a radiologist based on MRI with the surgeon's clinical assessment based on the assessment during abdominal surgery.

Methods

We evaluated 79 patients with CD, who underwent bowel resection and had a MRI within 4 weeks before surgery. Radiological behavior assessment was performed by 2 radiologists based on MR images. Behavior was classified into B1 (non-stricturing, non-penetrating), B2 (stricturing) and B3 (penetrating) disease. Surgical assessment was done by the same surgeon, who performed all bowel resections, based on intraoperative findings and histological results.

Results

The surgical assessment identified 4 patients (5%) as B1, 16 patients (21%) as B2 and 56 patients (74%) as B3. In 97% (n=74) of all patients the intraoperative and radiological assessment was identical with inter-observer agreement of 0.937. In one case B2 was radiological considered as B1, in another case B3 was diagnosed B2. The diagnosis of a stricture had the highest sensitivity of 96% while the detection of inflammatory mass showed the lowest sensitivity of 81%. Abscesses had the lowest PPV of 68% with a specificity of 88%. Best correlation was found for fistulae (0.895).

Conclusion

MRI represents an excellent imaging modality to correctly assess the Montreal classification based disease behavior in patients scheduled for bowel resection with CD.

Introduction

Patients suffering from Crohn's disease (CD) show a broad spectrum of disease manifestations and symptoms such as different age at the time of first diagnosis, disease localization and severity of their clinical symptoms, complications as stricture and fistulas and outcome. For the clinical assessment of acute disease activity mostly subjective scores such as Crohn's disease activity index (CDAI) are employed. Based on the need for a replicable and uniform description to compare study sub-populations in CD, a simple phenotypic classification was developed by an international workgroup in 1998. This so called 'Vienna Classification' allowed a mixed score system based on three important clinical aspects. These aspects consisted of age at disease's onset (A), localization within the gastrointestinal tract (L) and the so-called disease behavior (B) of CD. While age and localization are self-explaining, the behavior was separated in three prognostic relevant sections consisting of a non-stricturing and non-penetrating (B1), stricturing (B2) and penetrating (B3) disease. The modification of the Vienna classification in 2005, known as the 'Montreal classification', added a modifier (p) for perianal penetrating disease, because perianal fistulas and abscesses have a different prognosis and outcome than intra-abdominal penetrating forms of CD. Apart from the importance of generating adequate sub-groups for clinical studies in CD, the disease behavior described in the B score allows a good distinction of the patients for further clinical therapeutical approaches. The B1 behavior represents just an inflammation which most of the time is adequately treated non-surgically. A stricture, which is described by B2, needs an endoscopical or surgical treatment in many cases. However, the penetrating disease (B3) requires a surgical treatment in most cases.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the bowel with dedicated small bowel and colonic distension is an increasingly performed radiological examination. MRI reveals similar image quality and diagnostic accuracy as the small bowel examination based on computed tomography (CT), but does not expose the mostly young patients suffering from CD to ionizing radiation. Compared with high-resolution ultrasound it allows a more objective analysis of the entire small bowel without missing bowel segments because of difficulties to access certain anatomical areas. National as well as international guidelines recommend

MR based small bowel imaging as the first radiological modality to assess CD regarding localization and disease behavior. Additionally, guidelines recommend MRI for the diagnosis of complications such as fistula or abscess^{10,11}. In the daily clinical routine, dedicated MR examinations increasingly represent the paramount radiological modality for the endoscopist and surgeon to decide on further therapeutical options, such as bowel resection or endoscopical or pharmaceutical interventions.

In a study by Chiorean et al. in 2007 on 44 patients with CD, the diagnostic accuracy of small bowel CT was assessed resulting in 76.6% for inflammation (B1) and 78.7% for fibrostenosis (B2). In our study, we try to assess the accuracy of MR-enterography (MRE) regarding the disease behavior (B) and the correlation with subsequent surgery in a prospectively acquired database of 76 patients with CD. Because of the clinical consequences leading to surgical or non-surgical approaches we focused on the differentiation between penetrating or stricturing disease behavior from non-stricturing/non-penetrating disease behavior.

Methods

Patients

All patients with an endoscopically, histologically and radiologically proven Crohn's disease (CD) undergoing bowel resection between 2005 and 2009 at a tertiary university medical center were included in our evaluation resulting in a total of 174 patients with bowel resection. The surgical database of all included patients was acquired prospectively. Data evaluation of the radiological and clinical data was performed retrospectively. We only analyzed patients, who had an MRE within 4 weeks before surgery (mean 8.3 days; median 6.5 days; range 1-26 days). Based on these criteria, we were able to include 76 patients (mean age: 35.6 years; median age: 31.5 years; age range: 16- 76 years; 36 female, 40 male). In 79 of the 174 patients, an adequate MRE examination was not performed in our department. These patients had CT or MRI examinations from another hospital not performed with our MR protocol. The time between surgery and MRE was more than 4 weeks in 19 of the 174 patients.

Our institutional review board approved this study and informed written consent was obtained from all participants before the MRE examination.

MR Imaging

For small bowel contrast and distention all patients had to drink 1.5 to 2 liters of a hyperosmotic water-mannitol solution continuously for 45 minutes before imaging. For this solution 25 g mannitol and 5 g carob seed (Nestargel; Nestle, Munich, Germany) were added to 1 liter of tap water. The efficiency of this contrast medium for the so called "dark lumen technique" was already demonstrated in previous studies. Intestinal peristalsis was reduced by an iv application of 40 mg Butylscopolaminiumbromid (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany) immediately before MRE, provided no contraindication was given. Additionally, we performed a rectal application of 0.5 to 1 liter NaCl to improve the colonic distension.

Images were acquired with patients in a head first/supine position using a 1.5-T MR imaging unit (Magnetom Avanto and Magnetom Symphony, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) with the manufacturer's body and spine array coils. Prior to intravenous contrast media injection coronal true fast imaging with steady-state precession (true FISP) images, transversal T1 fast low-angle shot (T1-FLASH) and half fourier-acquired single shot turbo spin echo (T2- HASTE) images were acquired. Additionally transversal and coronal fat- saturated, 3D T1 VIBE (Volume Interpolated Breathhold Examination) images and fat-saturated 2D T1-FLASH images were acquired 70 seconds after the injection of 0.2 ml/kg bodyweight Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist, Bayer Health Care Pharmaceuticals, Berlin, Germany; Magnebita, Insight Agents GmbH, Heidelberg, Germany). The flow rate for the injection of contrast media was 3 ml/s.

In case of known or suspected fistula, supplementary coronal, fat- saturated, 3D T2-SPACE (Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution) images prior to intravenous contrast injection and transversal T1 Spin-Echo, fat-saturated T1 Spin-Echo images after contrast injection were acquired through the entire pelvis. Due to supplementary sequences, duration of MRE analysis was prolonged from 30 minutes on average to 40-45 minutes (table 1).

Image Analysis

For image analysis, a commercially available workstation (SIENET, Magic View 1000, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) was used. Image analysis was performed by a board certified radiologist, who is an expert for abdominal MRI (12 years of experience) and a radiological resident (5 years experience) in consensus.

General characteristics of all included patients were documented (age, sex, date of MR-enterography, surgery). MRE was analyzed retrospectively with reference to the following parameters: mural edema, target-sign, regional lymph nodes increased in number and size, comb-sign, abscess, fistula, inflammatory mass and stricture. The radiologists were blinded to the results of surgery, histology and endoscopy.

Mural edema was defined as circumscribed hyperintensity on T2-weighted sequences of the bowel wall relative to the signal of the psoas muscle. Layered contrast enhancement of the intestinal wall (enhancement of the mucosa and serosa/muscularis propria, low signal of the submucosa on T1 weighted imaging) was defined as a positive target sign. Local lymph nodes were assessed as pathological if measuring over 10 mm in their short axis and/or appearing as more than 3 local clustered lymph nodes. The presence of increased mesenteric vascularity (vasa recta) in terms of mesenteric hyperemia was defined as a positive comb-sign. A constant constriction of the bowel lumen along with signs of obstruction was assessed as stricture. As MRE provides no functional imaging, prestenotic dilatation was regarded as a required associated feature for the diagnosis of a stricture.

Based on the radiological evaluation of the MRE we subdivided the disease behavior of Crohn's disease to the defined subgroups B1, B2 and B3 according to Montreal classification¹⁰ (table 2).

The Montreal classification defines the disease behavior B1 as inflammatory disease without stricturing or penetrating behavior and without the onset of any complications at any time during the disease's course. B2 behavior is considered a stricturing disease presenting with prestenotic dilatation and signs of obstruction without penetrating disease at any time during disease's course. B3 behavior is defined as a penetrating disease presenting as intra-abdominal fistula, inflammatory mass and/or an abscess.

Mural edema, target-sign, enlarged local lymph nodes and the comb-sign were considered as general signs of inflammation. Patients without an abscess, fistula, inflammatory mass or stricture, who showed general signs of inflammation, were assessed as B1. Patients who had a bowel stricture with or without signs of additional inflammation of the bowel wall but no abscess, fistula or inflammatory mass were considered as B2. Patients who showed an abscess, fistula or inflammatory mass or a combination of those characteristics as a sign for penetrating disease were distributed to behavior group B3, regardless of additionally existing strictures.

The clinical assessment of the disease behavior (B1-3) was performed prospectively during the entire study period (2005 to 2009) by the surgeon, who performed the bowel surgery, based on the intraoperative findings and the histological results. In all cases evaluated in our

study, the same surgeon performed the resection as well as the clinical assessment. The same distribution criteria were used as described for MR imaging. All patients with inflammatory mass, fistula or an abscess found during surgery and confirmed histologically were considered as patients with penetrating disease (B3), while a stricture without signs of penetration was considered as B2. Patients without a stricture or signs of penetration were considered as B1.

Statistical Analysis

For statistical analysis commercially available software packages (SPSS, version 15.0, SPSS Chicago, Ill; MedCalc , version 11.6.1, MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) for Microsoft Windows was used. To assess the agreement regarding disease's behavior based on the MRI and surgical classification, kappa value (κ) and Lin's concordance correlation coefficient (ρ_c) was calculated. By definition a κ -value < 0 indicates poor agreement, κ -value $0 < \kappa < 0.20$ indicates slight agreement, κ -value $0.21 < \kappa < 0.40$ indicates fair agreement, κ -value $0.41 < \kappa < 0.60$ indicates moderate agreement, κ -value $0.61 < \kappa < 0.80$ indicates substantial agreement while κ -value > 0.80 indicates excellent agreement. Lin's concordance correlation coefficient defines the degree agreement of using the ρ_c value: $\rho_c < 0.90$ represents poor agreement, $0.90 < \rho_c < 0.95$ is defined as moderate agreement, $0.95 < \rho_c < 0.99$ is considered as substantial agreement while $\rho_c > 0.99$ is an almost perfect agreement. As allocation of patients to the behavior subgroups B1, B2 and B3 by the radiologist and the surgeon is indicating different forms of disease behavior and therefore not being binary variables, statistical significance has to be calculated by approximations. The level of significance is assumed as follows: $p < 0.05$ was considered to indicate a significant difference, $p < 0.01$ to indicate a highly significant difference, $p < 0.001$ to indicate extremely significant difference.

Binary criteria such as abscesses, fistulas, inflammatory mass and stenosis are features, which influence the distribution into the subgroup B2 and B3, which is an indication for surgery, directly. Due to their binary character the sensitivity, specificity, confidence interval (CI), statistical significance, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for these features.

Results

Classification of disease behavior

76 patients satisfied the inclusion criteria of bowel surgery within 4 weeks after MRI.

Clinical indications for surgery were an abscess with fistulas in 5 patients and abscess with inflammatory mass in 10 cases. Just fistulas were the reason for surgery in 4 cases while fistulas with inflammatory masses (n=25) represented the majority of these cases. In 20 cases a stenosis was the surgical indication, which included 1 case with an additional fistula and 3 cases with fistula and inflammatory mass. In 8 patients an inflammatory mass was recorded as the surgical indication.

Based on the radiological assessment of the MRE, the disease behavior was classified as B1 in 6.6% (n=5), B2 in 21% (n=16) and B3 in 72.4% (n=55) of all analyzed patients. The intraoperative findings were: B1 in 5.3% (n=4), B2 in 21% (n=16) and B3 in 73.7% (n=56) (table 3). There were 4 patients with bowel surgery, which were categorized as B1 by the surgeon. Two patients were suffering from a therapy-refractory Crohn's colitis and one patient had a toxic megacolon, resulting in a right hemicolectomy and a colectomie respectively. One patient, who was under continuous steroid treatment without significant improvement, required an ileo-cecal resection.

In 97.4% (n=74) of all analyzed patients, the intraoperative and radiological classification were identical resulting in a κ -value for the inter-observer agreement of 0.937, which is defined as an excellent agreement (extremely significant; $p = 0,000$; significance calculation by approximation). Lin's concordance correlation coefficient ρ_c was 0.9612 (95% CI: 0.9400; 0.9750) showing substantial agreement regarding radiological and surgical assessment. In two cases, there was no agreement regarding the B classification. In one case, the radiological classification was B1 (inflammation) versus the surgical classification of B2 (figure 1). In the second case, radiological classification was B2 (stricturing) while surgical classification was B3 (penetrating disease).

Feature analysis

Several MRI findings such as fistula, abscess and inflammatory mass are responsible for assessing an MRE examination as typical for B3 (penetrating disease), while MRI finding of a stenotic bowel segment leads to an assessment of B2 (stricturing disease). After analyzing the agreement of disease behavior (B) between surgery and MRI, the features used for the assessment were analyzed individually. The intraoperative assessment was considered as the standard of reference. Based on the MRE findings, the diagnosis of a stricture had the highest sensitivity (table 4) with 96.2% (95% CI: 80.36-99.90%), while the diagnosis of an inflammatory mass had the lowest sensitivity of 81.3% (95% CI: 67.37-91.05%). The highest specificity was calculated for the diagnosis of fistula with 94.6% (95% CI: 81.81–99.34%) with a high sensitivity of 94.9% (figure 2). For the MRE based diagnosis of an abscess, the lowest PPV was calculated with 68.2% having a specificity of 88.3% and a sensitivity of 93.8%. The lowest NPV was found for inflammatory mass with a sensitivity of 81.2% (specificity 93.1%) (figure 3).

Regarding the correlation between surgical and MRI based diagnosis of individual features, the highest agreement was reached for fistula ($\kappa = 0.895$) and stenosis ($\kappa = 0.804$). The lowest agreement was calculated for inflammatory mass ($\kappa = 0.707$), still having substantial agreement. All results were extremely significant.

Discussion

MRI of the bowel, which can be performed as an MR-enterography, when the contrast medium is given just orally, or as an MR-enteroclysis using a gastro-duodenal catheter for contrast application, is considered as an excellent imaging modality for bowel assessment in patients with CD. In a recently published meta-analysis, it showed a per-patient sensitivity of 93%. Next to its excellent soft tissue resolution an important argument for this modality is the total lack of ionizing radiation for the mostly young patients suffering from CD.

Several publications tried to assess typical imaging features to predict fibrosis or inflammation in CD. Punwani et al. published an interesting study analyzing typical MRI features and patterns for inflammation or fibrostenosis in 18 patients. After the pre-operative MRE, the surgical specimen was scanned again location-matched. Radiological features were compared with histological scores regarding inflammation and stenosis. The histological inflammation score correlated positively with mural thickness and T2 signal. A layered mural enhancement, which is also known as the 'target sign', correlated with a high inflammation score. But at the same time, this target sign was a common pattern in fibrostenosis in 75%.

Chiorean et al. published in 2007 a study with 44 patients with known CD and bowel resection. All analyzed patients had CT enteroclysis within 48 weeks (median 40 days) before surgery. They calculated an accuracy of CT enteroclysis and pathology for inflammatory and fibrostenotic lesions of 76.6% and 78.7%, respectively. In this manuscript however, the B distribution based on the Vienna or Montreal classifications was not used. Of the 47 resected bowel segments in 44 patients they had 21 segments with bowel obstruction, which corresponds with B2 and 13 cases with perforating disease corresponding with the B3 behavior. They found a total of 9 abdominal fistulas and 7 abscesses during surgery, while the CT reports described 12 and 11, respectively. Three of the 11 abscesses described in CT underwent percutaneous drainage prior surgery. They calculated a sensitivity of 77.8% and a specificity of 86.8% for the detection of fistulas. Our MRI based results for detecting fistulae showed very good results with a sensitivity of 94.9% and a specificity of 94.6%. Their CT based data with a sensitivity of 85.7% and a specificity of 87.5% for detecting intra-abdominal abscesses is nearly similar to our MRI based data with a sensitivity of 93.8% and a specificity of 88.3%.

In contrast to the two studies described above, the focus of our study is the assessment of the disease behavior as described by Montreal classification. An early decision towards interventional or surgical treatment will be possible in many cases when timely diagnosis of the stricturing or penetrating complications of the Crohn's disease has been obtained. Thus, precise description of the disease behavior could avoid unnecessarily prolonged medical treatment and reduce postoperative morbidity in many patients. For the overall assessment of the disease behavior, we had an excellent correlation having identical results in 74 of 76

patients (97.4%) for the assessment based on MRE and the surgeon's perspective. In 1 of the 2 incorrectly assessed cases, a stricture was not diagnosed by MRE. The detection of a functional stricture without relevant bowel wall thickening remains a problem for standard protocol MR examinations of the small bowel because of the lack of dynamic sequences. The second incorrectly assessed case was considered stricturing (B2) in MRE, while the surgeon described an inflammatory mass, therefore a penetrating disease, during surgery. In this case, we were not able to confirm the inflammatory mass in the MR examination, even retrospectively.

Still, the overall results show an excellent agreement between the intraoperative and the radiological assessment in our study. Having a 97.4% agreement for B assessment makes the MRE an adequate imaging modality to predict the behavior for surgical interventions in patients with CD. The sensitivity of MRI to diagnose fistulas (94.9%), abscesses (93.8%) and strictures (96.2%) supports the use of MRI as a superior imaging modality for the complication assessment in CD. The, compared to the other features, lower PPV (68.2%) for abscesses in MRI with a specificity of 88.3% is in concordance with other studies. In many cases, patients are treated with antibiotics before surgery. Therefore many abscesses, which have been described in MRI days or weeks before the resection, can be resolved at the time of abdominal surgery. At least for some cases this could be a valid explanation for the reduced PPV and specificity compared to the other features. Still in all of these patients in our study the assessment of a penetrating disease was made correctly.

One of the limitations of our study is a retrospective manner of MRE assessment. Just analyzing patients having a bowel resection at a tertiary referral center does not represent the average CD patient. Thus, patients with a B2- and specially B3-phenotype are clearly overrepresented in our study compared to the average population of patients with CD. Nevertheless, the only way to compare surgically assessed disease behavior with radiological assessment requires patients with abdominal surgery. The presence of an inflammatory mass, intraabdominal fistula and smaller abscesses can be confirmed only by surgery in most cases with the exception of a small amount of patients in whom fistulas are clinically apparent (a visible enterocutaneous fistula, pneumaturia in patients with an enterovesical fistula, or a wide enteral fistula visible by an endoscopy). Therefore, focusing on our

hypothesis to evaluate the clinical value of MRE for disease behavior assessment, this method seems to be a reasonable approach. As far as we know from literature, this is the first evaluation of the clinical value of MRI regarding the disease behavior assessment in CD correlated with a surgical assessment. Our results show that MRI correlates extremely well with the clinical and surgical evaluation of the disease behavior (B in Montreal classification) in patients with Crohn's disease who undergo bowel resection. Therefore we consider MRE as an excellent diagnostic modality for obtaining indication for abdominal surgery.

Conclusion

In conclusion, we showed that MRE represents an excellent and promising imaging modality to correctly diagnose the disease behavior according to the Montreal classification. The assessment of stricturing and penetrating complications of Crohn's disease by MRE will help clinicians to make the necessary therapeutic decisions.

Figures and tables:

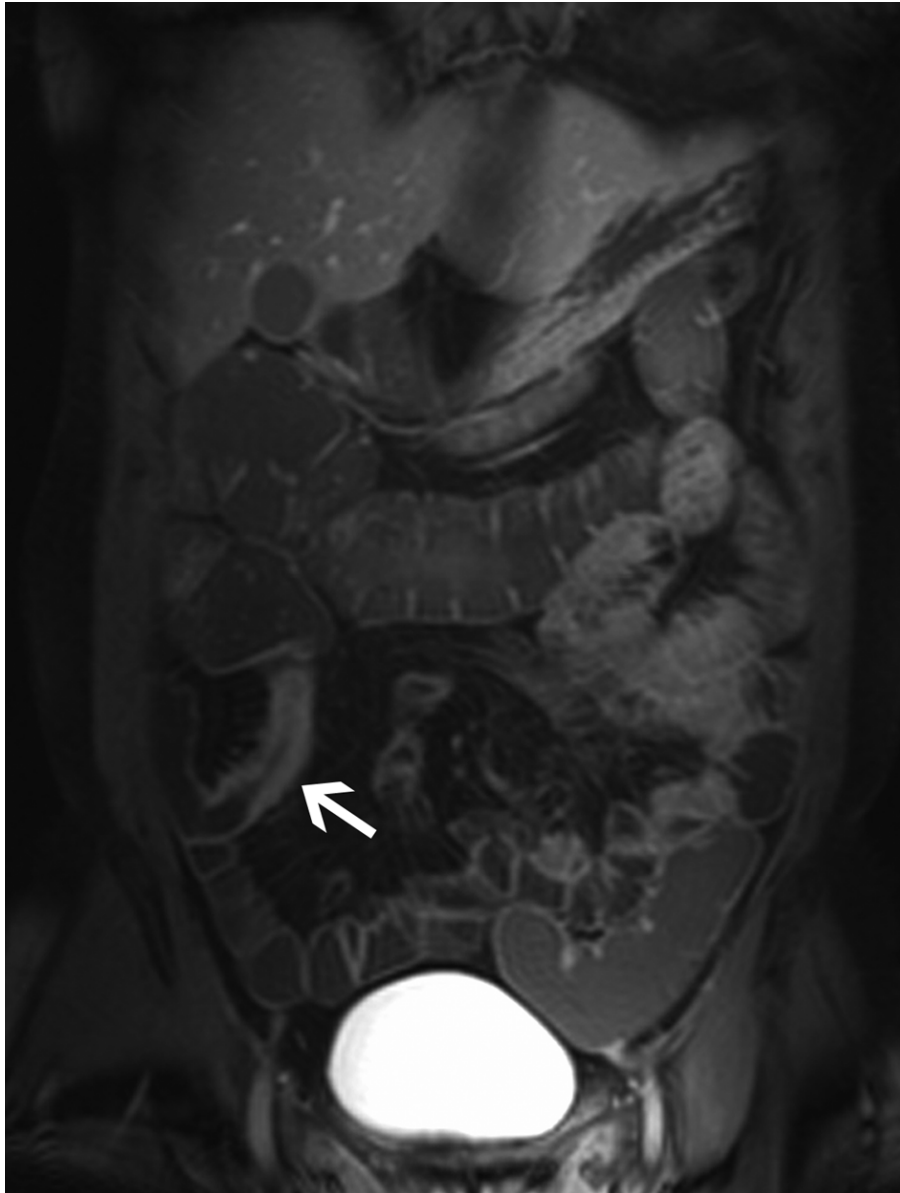
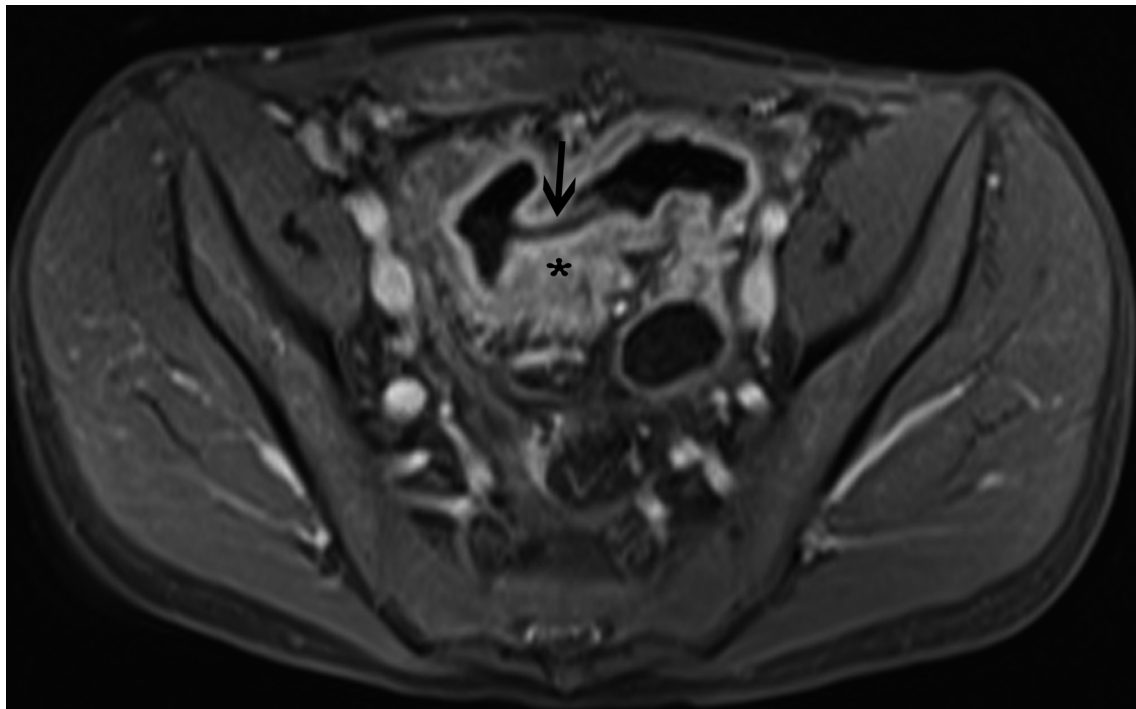
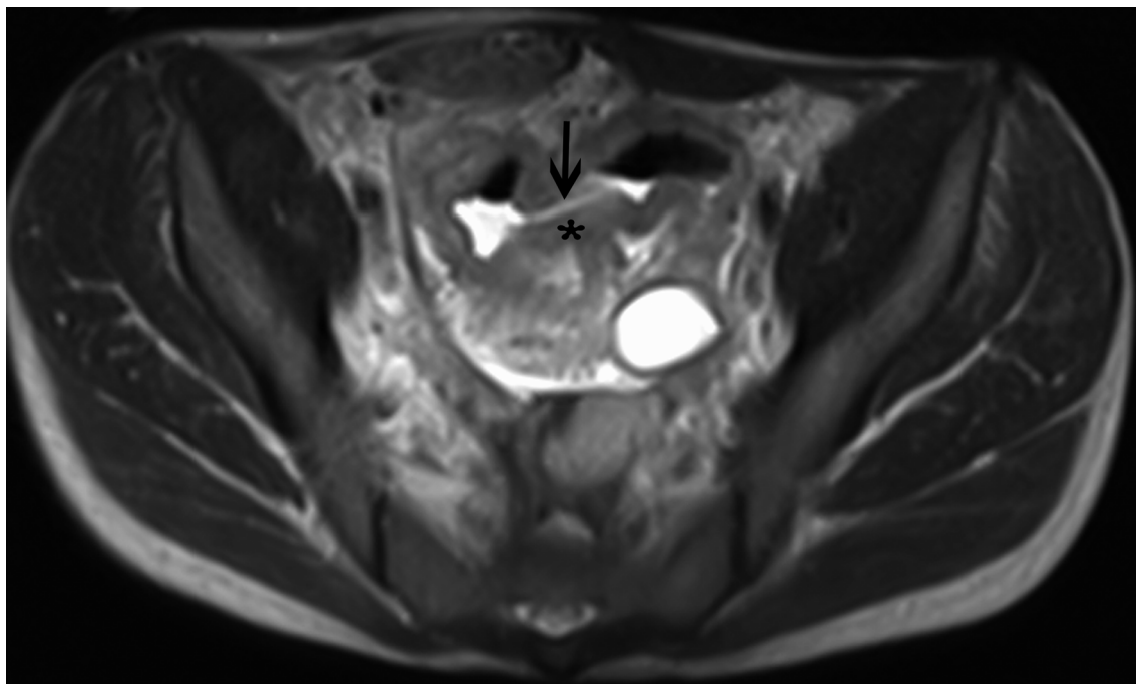


Figure 1:

Contrast enhanced T1 weighted fat saturated coronal MRI showing a thickened and contrast enhancing bowel wall of the terminal ileum (arrow) with a consecutive narrowing of the bowel lumen without any prestenotic dilatation. The radiologists considered this lesion as a Montreal B1 (non-stricturing, non-penetrating) behavior, surgically and histologically the behavior was assessed as B2 (stricturing).



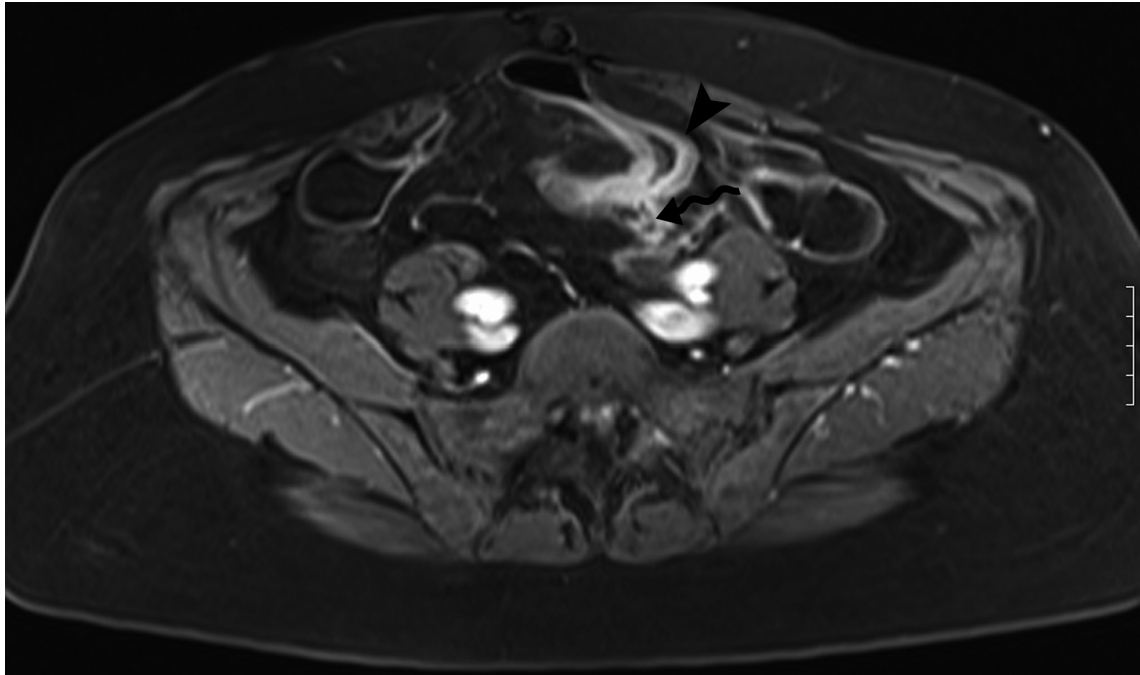
A



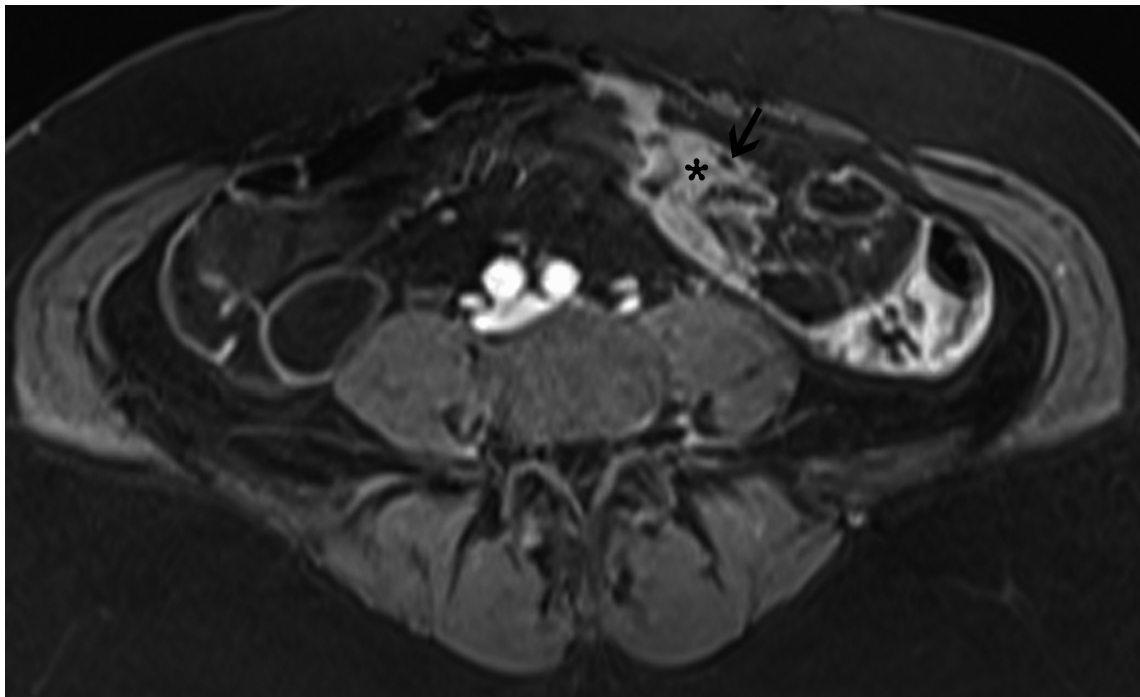
B

Figure 2

Axial (A) contrast enhanced T1 weighted fat saturated as well as (B) T2 weighted MRI of the pelvis demonstrates a entero-enteral fistula (black arrow) with inflammatory injected adjacent mesentery (*). The fistula correctly identified by MRI was identically assessed by the surgeon (B3).



A



B

Figure 3

Axial contrast enhanced T1 weighted fat saturated MRI of the lower abdomen shows a thickened

three-layer bowel wall (A - black arrowhead) with multiple small abscesses (A - curved black arrow). Cranial of this inflammatory bowel loop an inflammatory mass (B - *) as well as another small abscess (B - black arrow) is identified. The surgical and the radiological assessment considered these lesions correctly as B3 (penetrating) disease.

	Coronal T1/T2 trueFISP	Axial T1 FLASH	Axial T2 HASTE	Axial T1 VIBE 3D fs 70 sec	Coronal T1 VIBE 3D fs	Axial T1 FLASH fs	Axial T1 FLASH fs	Coronal T2 SPACE 3D fs	Axial T1 SE	Axial T1 SE fs Postcontrast
	Precontrast			Postcontrast				Optional (pelvis)		
Field of View (mm)	450x450	277.5x370	277.5x370	277.5x370	400x400	277.5x370	450x450	400x400	281.3x375	281.3x375
No. of sections	29	39	39	80	72	39	29	176	21	21
No. of stacks	0	3	1	1	1	7	5	1	1	2
Repetition time (msec)	4.44	128	1070	4.34	3.78	126	105	1500	436	433
Echo time (msec)	2.22	4.76	79	1.61	1.42	4.76	4.76	137	13	13
Image matrix	256x256	230x384	192x256	144x320	192x320	168x320	224x320	386x384	192x512	192x512
Section thickness (mm)	5	8	8	3	3	8	5	1	6	6
Section gap (mm)	1	0.8	0.8	0	0	0.8	1	0	1.2	1.2
No. of signals acquired	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
Turbo factor	NA	NA	192	NA	NA	NA	NA	85	NA	NA
Integrated parallel acquisition technique	2	2	2	2	2	NA	NA	3	NA	NA
Flip angle (degrees)	60	70	150	10	10	70	70	150	90	90

Table 1: MRI protocol used for the MR-enterography.

Montreal Classification	
Age at diagnosis	A1 16 years or younger A2 17 - 40 years A3 Over 40 years
Location	L1 Terminal ileum L2 Colon L3 Ileocolon L4 Upper GI Upper GI modifier L4 L1+L4 Terminal ileum + Upper GI L2+L4 Colon + Upper GI L3+L4 Ileocolon + Upper GI
Disease Behavior	B1 Nonstricturing, nonpenetrating B2 Stricturing B3 Penetrating Perianal disease modifier p B1p Nonstricturing, nonpenetrating + perianal B2p Stricturing + perianal B3p Penetrating + perianal

Table 2: Montreal Classification of Crohn`s Disease, introduced by an international working party of the 2005 World Congress of Gastroenterology in Montreal. The modifications of the Vienna classification include the introduction of an early age of onset category, the introduction of the co-classification of location L4 (upper GI) with L1 to L3 and the use of perianal disease as a modifier to the subgroups B1-B3

		Evaluation of disease behavior based on surgery			Total
		B1	B2	B3	
Evaluation of disease behavior based on MRE	B1	4	1	0	5
	B2	0	15	1	16
	B3	0	0	55	55
Total		4	16	56	76

Table 3: Radiological evaluation of disease behavior based on MRE according to Montreal Classification compared to the surgical evaluation.

	Kappa (κ)	Significance (p)	Sensitivity (%) [CI (%)]	Specificity (%) [CI (%)]	PPV (%) [CI (%)]	NPV (%) [CI (%)]
Fistula	0.895	0.000	94.87 (82.68-99.37)	94.59 (81.81-99.34)	94.87 (82.68-99.37)	94.59 (81.81-99.34)
Abscess	0.722	0.000	93.75 (69.77-99.84)	88.33 (77.43-95.18)	68.18 (45.13-86.14)	98.15 (90.11-99.95)
Inflammatory mass	0.707	0.000	81.30 (67.37-91.05)	93.10 (77.23-99.15)	95.12 (83.47-99.40)	75.00 (57.80-87.88)
Stenosis	0.804	0.000	96.15 (80.36-99.90)	88.00 (75.69-95.47)	80.65 (62.53-92.55)	97.78 (88.23-99.94)

Table 4: Surgical assessment was regarded as the gold standard to calculate sensitivity and specificity for the features defining B2 and B3.

References:

1. Crama-Bohbouth G, Pena AS, Biemond I, et al. Are activity indices helpful in assessing active intestinal inflammation in Crohn's disease? *Gut* 1989;30:1236-40.
2. Freeman HJ. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol* 2008;14:4127-30.
3. Gasche C, Schölmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases* 2000;6:8-15.
4. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 Suppl A:5-36.
5. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
6. Ilesalnieks I, Kilger A, Glass H, Obermeier F, Agha A, Schlitt HJ. Perforating Crohn's ileitis: delay of surgery is associated with inferior postoperative outcome. *Inflammatory bowel diseases* 2010;16:2125-30.
7. Friedrich C, Fajfar A, Pawlik M, et al. Magnetic resonance enterography with and without biphasic contrast agent enema compared to conventional ileocolonoscopy in patients with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012.
8. Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S, Rogler G, Herfarth H. Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD). *Inflammatory bowel diseases* 2004;10:45-54.
9. Schreyer AG, Golder S, Scheibl K, et al. Dark lumen magnetic resonance enteroclysis in combination with MRI colonography for whole bowel assessment in patients with Crohn's disease: first clinical experience. *Inflammatory bowel diseases* 2005;11:388-94.
10. Schreyer AG, Scheibl K, Heiss P, Feuerbach S, Seitz J, Herfarth H. MR colonography in inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging* 2006;31:302-7.
11. Schreyer AG, Menzel C, Friedrich C, et al. Comparison of high-resolution ultrasound and MR-enterography in patients with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2011;17:1018-25.
12. Girlich C, Ott C, Strauch U, et al. Clinical feature and bowel ultrasound in Crohn's disease - does additional information from magnetic resonance imaging affect therapeutic approach and when does extended diagnostic investigation make sense? *Digestion* 2011;83:18-23.
13. Hoffmann JC, Preiss JC, Autschbach F, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2008;46:1094-146.

14. Schreyer AG, Ludwig D, Koletzko S, et al. Updated German S3-guideline regarding the diagnosis of Crohn's disease--implementation of radiological modalities. *Rofo* 2010;182:116-21.
15. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
16. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4:7-27.
17. Chiorean MV, Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A, Johnson CS. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2007;102:2541-50.
18. Ajaj W, Goehde SC, Schneemann H, Ruehm SG, Debatin JF, Lauenstein TC. Oral contrast agents for small bowel MRI: comparison of different additives to optimize bowel distension. *Eur Radiol* 2004;14:458-64.
19. Schreyer AG, Geissler A, Albrich H, et al. Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:491-7.
20. Schreyer AG, Hoffstetter P, Daneschnejad M, et al. Comparison of conventional abdominal CT with MR-enterography in patients with active Crohn's disease and acute abdominal pain. *Academic radiology* 2010;17:352-7.
21. Rieber A, Nussle K, Reinshagen M, Brambs HJ, Gabelmann A. MRI of the abdomen with positive oral contrast agents for the diagnosis of inflammatory small bowel disease. *Abdom Imaging* 2002;27:394-9.
22. Masselli G, Casciani E, Polettini E, Gualdi G. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol* 2008;18:438-47.
23. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247:64-79.
24. Lenze F, Wessling J, Bremer J, et al. Detection and differentiation of inflammatory versus fibromatous Crohn's disease strictures: Prospective comparison of (18) F-FDG-PET/CT, MR-enteroclysis, and transabdominal ultrasound versus endoscopic/histologic evaluation. *Inflammatory bowel diseases* 2012.
25. Onali S, Calabrese E, Pallone F. Measuring disease activity in Crohn's disease. *Abdom Imaging* 2012.
26. Vilela EG, Torres HO, Martins FP, Ferrari Mde L, Andrade MM, Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:872-81.

27. Oto A, Kayhan A, Williams JT, et al. Active Crohn's disease in the small bowel: evaluation by diffusion weighted imaging and quantitative dynamic contrast enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:615-24.
28. Steward MJ, Punwani S, Proctor I, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: Derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *European journal of radiology* 2011.
29. Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A, et al. Mural inflammation in Crohn disease: location-matched histologic validation of MR imaging features. *Radiology* 2009;252:712-20.
30. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P. Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Diseases of the colon and rectum* 2007;50:331-6.
31. Schmidt T, Reinshagen M, Brambs HJ, et al. Comparison of conventional enteroclysis, intestinal ultrasound and MRI-enteroclysis for determining changes in the small intestine and complications in patients with Crohn's disease. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2003;41:641-8.

4. Lebenslauf

Gabriela Schill
Neupfarrplatz 7
93047 Regensburg

Zur Person

Geboren am 22.09.1975 in Ingolstadt

Schulausbildung

1982 – 1986	Grundschule Ingolstadt/Etting
1986 – 1996	Katharinen Gymnasium Ingolstadt
	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

1997 – 2004	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
1999	Physikum an der LMU
2001	Erstes Staatsexamen an der LMU
2003	Zweites Staatsexamen an der LMU
2004	Drittes Staatsexamen an der LMU
	Gesamtnote: gut

Praktische Tätigkeiten

1997	Pflegepraktikum , Kreiskrankenhaus Eichstätt
1998	Nachwachen als studentische Aushilfskraft , Klinikum rechts der Isar
1999 – 2003	Studentische Aushilfskraft auf der Neurologie des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie in München

2002 Studienhelferin bei Micromet

Famulaturen

04/ 2001 – 05/ 2001 Innere Medizin , Kreiskrankenhaus Kösching

09/ 2001 Innere Medizin – Schwerpunkt
Kardiologie/Pneumologie/Intensivmedizin, Krankenhaus
München Schwabing

03/ 2002 Urologische Poliklinik , Klinikum Großhadern

09/ 2002 Allgemeinmedizin , Praxis Dr. Paul Schill

Praktisches Jahr

08/ 2003 – 11/ 2003 Urologische Klinik und Poliklinik , Klinikum Großhadern

12/ 2003 – 03/ 2004 Hämatologie und Onkologie , Krankenhaus München
Harlaching

04/ 2004 – 06/ 2004 Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Schilddrüsenchirurgie ,
Krankenhaus Dritter Orden, München

07/ 2004 Unfall- und Wiederherstellungschirurgie , Krankenhaus Dritter
Orden , München

Berufliche Laufbahn

05/ 2006 – 12/ 2007 Assistenzärztin am Radiologischen Institut,
Klinikum Ansbach

Seit 01/ 2008 Assistenzärztin am Institut für Röntgendiagnostik,
Universitätsklinikum Regensburg

Sprachkenntnisse

Latinum

Französisch in Wort und Schrift

Englisch in Wort und Schrift

Regensburg, den 25.07.2012

5. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas G. Schreyer für die engagierte und intensive Betreuung dieser Arbeit.

Mein aufrichtiger Dank richtet sich auch insbesondere an meine lieben Eltern für die fortwährende Motivation und Unterstützung.

